

**UJI TOKSISITAS TERATOGENIK EKSTRAK ETANOL
DAUN KIRINYUH (*Chromolaena odorata*) TERHADAP FETUS
MENCIT (*Mus musculus*) GALUR SUB SWISS WEBSTER**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana
Farmasi (S.Farm) di bidang studi Farmasi pada Fakultas MIPA**



Oleh :

MEUTIA RENI NOPRIDA

08061181621001

JURUSAN FARMASI

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2021

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Proposal : Uji Toksisitas Teratogenik Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata*) Terhadap Fetus Mencit (*Mus musculus*) Galur Sub Swiss Webster
Nama Mahasiswa : MEUTIA RENI NOPRIDA
NIM : 08061181621001
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Proposal di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 30 April 2021 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 7 Mei 2021

Pembimbing:

1. Herlina., M.Kes., Apt (.....)
NIP. 197107031998022001
2. Indah Solihah, M.Sc.,Apt (.....)
NIP. 198803082019032015

Pembahas:

1. Prof. Dr. Elfita, M.Si (.....)
NIP. 196903261994122001
2. Rennie Puspa Novita., M.Farm Klin., Apt (.....)
NIP. 198711272013012201
3. Dina Permata Wijaya, M. Si., Apt (.....)
NIP. 199201182019032023

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI



Dr. rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.

NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah Hasil : UJI TOKSISITAS TERATOGENIK EKSTRAK ETANOL DAUN KIRINYUH (*Chromolaena odorata*) TTERHADAP FETUS MENCIT (*Mus musculus*) GALUR SUB SWISS WEBSTER

Nama Mahasiswa : MEUTIA RENI NOPRIDA

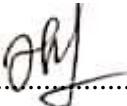
NIM : 08061181621001

Jurusan : FARMASI

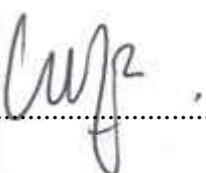
Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 25 Juni 2021 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

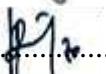
Inderalaya, 28 Juli 2021

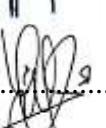
Ketua:

1. Herlina., M.Kes., Apt (..... )
NIP. 197107031998022001

Pembahas:

1. Prof. Dr. Elfita, M.Si (..... )
NIP. 196903261994122001

2. Rennie Puspa Novita., M.Farm Klin., Apt (..... )
NIP. 198711272013012201

3. Indah Solihah, M.Sc.,Apt (..... )
NIP. 19880308201903201

4. Dina Permata Wijaya, M. Si., Apt (..... )
NIP. 199201182019032023

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI

Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.

NIP. 197103101998021002



HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Meutia Reni Noprida

NIM : 08061181621001

Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, Agustus 2021

Penulis,



Meutia Reni Noprida

NIM. 08061181621001

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama Mahasiswa : Meutia Reni Noprida
NIM : 08061181621001
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-ekslusif” (*non-exclusively royalty-freeright*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Uji Toksisitas Teratogenik Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata*) Terhadap Fetus Mencit (*Mus musculus*) Galur Sub Swiss Webster” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-ekslusifini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, Agustus 2021

Penulis,



Meutia Reni Noprida

NIM. 08061181621001

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO



(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

**Skripsi ini saya persembahkan untuk keluarga tercinta serta sahabat
perjuangan di Farmasi Unsri 2016**

“Dan bahwasannya seorang manusia tiada memperoleh selain apa yang telah
diusahakannya”

(Q.S An-najm: 39)

“Although they plan, Allah also plans and Allah is the best of planners”

(Q.S Al-anfal: 30)

“So remember Me, I will remember you”

(Q.S Al-baqarah: 152)

“Akan ada hari dimana kita mengetahui hikmah yang tersembunyi”

~Meutia Reni Noprida

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah, Tuhan Semesta Alam yang atas rahmat dan karunia-Nyalah sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Uji Toksisitas Teratogenik Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata*) Terhadap Fetus Mencit (*Mus Musculus*) Galur Sub Swiss Webster”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di Jurusan Farmasi Fakultas MIPA Universitas Sriwijaya. Selain itu, skripsi ini ditulis untuk memberikan informasi mengenai toksisitas daun Kirinyuh sebagai bahan alam.

Penulis menyadari bahwa dalam penelitian maupun penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan terimakasih kepada:

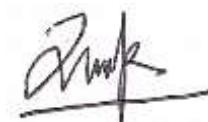
1. Allah SWT yang percaya memberikan amanah kepada penulis untuk dapat menyelesaikan studi ini dengan baik dan Muhammad SAW, sebagai manusia yang memberikan suri tauladan terbaik untuk umatnya.
2. Ibundaku (Nazulah) dan Ayah (Hasbi Irwan) terimakasih atas doa, semangat, dukungan, motivasi, nasehat, pengorbanan baik materi, waktu, tenaga, pikiran serta cinta dan kasih sayang kalian yang tak mungkin dapat terbalaskan.
3. Kakak dan Adik-adik tercinta. Peksok, Pekcik, Yongsok, Yongcik, kakak Aldi, Adik Ipan dan Adik Boam. Terimakasih atas semangat, doa, motivasi, dan dukungan yang diberikan.
4. Rektor Universitas Sriwijaya dan Dekan Fakultas MIPA serta Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan studi dengan baik dan lancar.
5. Dosen Pembimbing terbaik Ibu Herlina, M.Kes., Apt. dan Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt. yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan ilmu, semangat, motivasi, serta kepercayaan kepada saya dalam menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini.
6. Prof. Dr. Elfita, M.Si, Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt., Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt Selaku Dosen Penguji dan Pembahas yang telah memberikan masukan dan saran.
7. Seluruh Dosen Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah mendidik dan membimbing serta memberikan ilmunya selama

perkuliahannya. Staff Administrasi, serta Analis (Kak Ria, Ksk Erwin, Kak Tawan, Kak Isti, dan Kak Fit) yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis dapat menyelesaikan studi .

8. Laboran FKIP Biologi kak Budi Eko Wahyudi, S.Pd yang telah memberikan ilmu dan membantu penulis selama dari awal penelitian hingga akhir penyusunan skripsi ini. Serta Adik penelitian Teratogenik Elvida yang telah membantu penulis dalam penyusunan skripsi.
9. Sahabat tercinta geng bikini bottom pagar biru (Etak, Ipit, Selly, Aza, Ulya) terimakasih sudah menemani dalam suka dan duka selama masa perkuliahan. Terimakasih sudah menjadi sahabat terbaik, sukses selalu untuk kita semua.
10. Kakak asuhku Yasrina terimakasih telah memberikan dukungan serta bekal pengetahuan selama masa perkuliahan.
11. Teman-teman Farmasi Unsri 2016 terkhusus Farmasi kelas A yang selalu membantu, dan telah memberikan dukungan yang besar kepada penulis. Kakak-kakak Farmasi 2015 dan adik-adik Farmasi 2017 yang telah memberikan doa dan bantuannya kepada penulis. Sukses selalu untuk kalian semua.
12. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak

Indralaya, 27 Juli 2021
Penulis,



Meutia Reni Noprida
NIM. 08061181621001

Teratogenic Toxicity Test of thanolic Extract of Kirinyuh (*Chromolaena odorata.*) Leaves on Mice (*Mus musculus*) Fetus of Sub Swiss Webster Strain

**Meutia Reni Noprida
08061181621001**

ABSTRACT

Kirinyuh (*Chromolaena odorata*) is a plant with medicinal effect including antidiabetic, antibacterial, antispasmodik, antihypertensive, and anti-inflammatory. Previous research has done an acute toxicity test with an LD50 value of 16,501 g / KgBW. To complement the safety data, a special toxicity test was carried out, namely teratogenic toxicity at a dose of 100.250, and 500 mg / KgBW given orally during the organogenesis period, namely on the 9th to 17th day of pregnancy. On the 18th day the mother mice were operated on and the fetus removed from the uterus. The parameters observed were the number of fetuses, live fetuses, dead fetuses, implantation, resorption, fetal body weight, external abnormalities and internal abnormalities of the fetal skeleton. The results of the study concluded that the administration of ethanolic extract kirinyuh leaf at a dose of 100.250, and 500 mg / KgBW had a significant effect on the delay in the growth of the intraparietal bone and dumbbell sternum shape (Fhit> Fcrit 0.05) and had a very significant effect on the delay in reinforcing the supraoccipital bone, cervical vertebral body, and sacrocaudal vertebral body. , sternum cleaved shape, metacarpal, and metatarsal (Fhit> Fcrit 0.01). The DMRT test concluded that giving kirinyuh leaf ethanol extract caused teratogenic toxicity effects with a minimum dose of P (1) 100 mg/ KgBB.

Key words: *Chromolaena odorata*, Ossification, Teratogenicity, Skeletal abnormalities, Organogenesis

Uji Toksisitas Teratogenik Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata*) Terhadap Fetus Mencit (*Mus musculus*) Galur Sub Swiss Webster

**Meutia Reni Noprida
08061181621001**

ABSTRAK

Kirinyuh (*Chromolaena odorata*) merupakan salah satu tanaman berkhasiat obat diantaranya antidiabetes, antibakteri, antispasmodik, antihipertensi, dan antiinflamasi. Penelitian sebelumnya kirinyuh telah dilakukan uji toksisitas akut dengan nilai LD₅₀ sebesar 16,501 g/KgBB. Untuk melengkapi data keamanan dilakukan uji toksisitas khusus yakni toksisitas teratogenik dengan dosis 100,250, dan 500 mg/KgBB diberikan secara oral selama masa organogenesis yakni pada hari ke 9 sampai hari ke 17 kehamilan. Pada hari ke 18 induk mencit dibedah dan fetus dikeluarkan dari uterus. Parameter yang diamati antara lain jumlah fetus, fetus hidup, fetus mati, implantasi, resorbsi, berat badan fetus, kelainan eksternal dan kelainan internal rangka fetus. Hasil penelitian menyimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun kirinyuh dosis 100,250, dan 500 mg/KgBB berpengaruh nyata terhadap keterlambatan pertumbuhan tulang intraparietal dan sternum dumbbel shape (Fhit>Fcrit 0,05) dan berpengaruh sangat nyata terhadap keterlambatan penulangan tulang supraokspital, badan vertebra servikalis, badan vertebra sakroaudalis, sternum cleaved shape, metakarpal, dan metatarsal (Fhit>Fcrit 0,01). Uji DMRT menyimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun kirinyuh menyebabkan efek toksisitas teratogenik dengan dosis minimum yaitu dosis P(1) 100 mg/KgBB.

Kata kunci : *Chromolaena odorata*, Osifikasi, Teratogenik, Kelainan rangka, Organogenesis

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN SEMINAR HASIL.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT	ix
ABSTRAK	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Tanaman Kirinyuh (<i>Chromolaena odorata.</i>)	7
2.1.1 Kandungan Kimia Daun Kirinyuh	8
2.1.2 Manfaat dan Efek Biologi	8
2.2 Ekstraksi	9
2.3 Teratologi	10
2.3.1 Prinsip-prinsip Teratologi	10
2.3.2 Mekanisme Teratogen.....	11
2.4 Siklus Estrus	16
2.5 Pemeriksaan Rangka Fetus.....	19
2.6 Teknik Pengujian Toksisitas Teratogenik Pada Obat Herbal.....	20
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	23
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	23
3.2 Alat dan Bahan	23
3.2.1 Alat.....	23
3.2.2 Bahan	23
3.2.3 Hewan Uji	24
3.3 Prosedur Penelitian.....	24
3.3.1 Pengambilan Sampel dan Pembuatan Ekstrak	24
3.3.2 Uji Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh.....	24
3.3.3.1 Identifikasi Flavonoid	24
3.3.3.2 Identifikasi Alkaloid.....	25
3.3.3.3 Identifikasi Tanin	25

3.3.3.4	Identifikasi Saponin	25
3.3.3.5	Identifikasi Steroid dan Terpenoid	25
3.3.3	Pengkondisian dan Rancangan Hewan Uji.....	26
3.3.4	Penentuan Tahap Siklus Estrus	27
3.3.5	Pengawinan dan Penetapan Masa Bunting.....	27
3.3.6	Pemberian Sediaan Uji Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh	28
3.3.6.1	Pembuatan NaCMC 1% b/v.....	28
3.3.6.1	Pembuatan Sediaan Uji	28
3.3.7	Pengamatan Kondisi Hewan Uji	28
3.3.8	Pembedahan dan Pengamatan Teratologi Umum.....	29
3.3.8.1	Pembedahan Mencit.....	29
3.3.8.2	Pemeriksaan Fetus.....	29
3.4	Analisis Data	30
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	31
4.1	Identifikasi Tanaman Kirinyuh (<i>Chromolaena odorata</i>)	31
4.2	Persiapan Sampel.....	31
4.2.1	Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Etanol aun Kirinyuh	32
4.3	Penetapan Siklus Estrus Mencit	34
4.4	Penetapan Masa Kehamilan	36
4.5	Pengamatan Selama Masa Organogenesis	37
4.6	Pengamatan Tampilan Reproduksi dan Malformasi Eksternal Fetus	38
4.7	Pengamatan Kelainan Rangka Fetus	43
4.7.1	Tulang Intraparietal dan Supraokspital	44
4.7.2	Tulang Vertebra Servikalis dan Sukrokaudalis	46
4.7.3	Tulang Sternum	49
4.7.5	Tulang Anggota Gerak Depan (Anterior) an Anggota Gerak Belakang (Posterior)	51
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	56
5.1	Kesimpulan.....	56
5.2	Saran	56
DAFTAR PUSTAKA	57
LAMPIRAN	63
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	95

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1.	Tanaman Kirinyuh (<i>Chromolaena odorata</i>) (A) Daun Kirinyuh, (B) Pohon Kirinyuh	8
Gambar 2.	Tampilan Apusan Vagina	18
Gambar 3.	Tampilan Vagina Secara Visual	18
Gambar 4.	Struktur Rangka Normal Pada Mencit.....	19
Gambar 5.	Reaksi Pembentukan Garam Falvilibrium	33
Gambar 6.	Hasil Pemeriksaan Siklus Estrus Mencit	36
Gambar 7.	Sperma pada apusan vagina.....	37
Gambar 8.	Fetus Normal (A), Fetus Resorbsi (B)	40
Gambar 9.	Diagram Berat Badan Fetus.....	41
Gambar 10.	Kelainan Hemoragi dan Hematoma.....	43
Gambar 11.	Tulang Intraparietal dan Supraokspital	46
Gambar 12.	Tulang Vertebra Servikalis	47
Gambar 13.	Tulang Vertebra Sakrokaudalis	48
Gambar 14.	Tulang Sternum (A) <i>asimetris shape</i> , (B) <i>cleaved shape</i> , (C) <i>dumbell shape</i>	50
Gambar 15.	Tulang Anggota Gerak Depan (anterior)	52
Gambar 16.	Tulang Anggota Gerak Belakang (posterior).....	53

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kerangka Normal Mencit	20
Tabel 2. Kelompok Hewan Uji.....	26
Tabel 3. Hasil Uji Fitokimia.....	32
Tabel 4. Rata-rata Jumlah Fetus, Fetus hidup, Fetus mati, Implantasi, dan Resorbsi	38
Tabel 5. Rata-rata Hemoragi dan Hematoma Fetus.....	42
Tabel 6. Rata-rata Keterlambatan Tulang Intraparietal, Tulang Supra- Oksipital yang mengalami keterlambatan osifikasi.....	45
Tabel 7. Rata-rata Jumlah Tulang Vertebra Servikalis dan Vertebra Sakrokaudalis yang sudah Menulang	47
Tabel 8. Rata-rata Tulang Sternum <i>Asimetris Shape, Cleaved Shape,</i> <i>Dan Dumbbel Shape</i>	49
Tabel 9. Rata-rata Jumlah Tulang Anggota Gerak Depan (anterior) dan Tulang Gerak Belakang (posterior) yang sudah menulang	51

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	63
Lampiran 2. Penyiapan sampel dan Pembuatan ekstrak	64
Lampiran 3. Uji Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh.....	65
Lampiran 4. Penentuan Banyak Hewan Uji.....	66
Lampiran 5. Persiapan hewan uji dan Desain Penelitian	69
Lampiran 6. Penetuan Siklus Estrus Apusan Vagina.....	70
Lampiran 7. Pengawinan dan Penetapan masa bunting	71
Lampiran 8. Penentuan Dosis Sediaan Uji.....	72
Lampiran 9. Pembedahan dan Pengamatan Teratologi Umum Mencit	74
Lampiran 10. Pembuatan Preparat Rangka Fetus	75
Lampiran 11. Hasil Identifikasi Tanaman Kirinyuh	76
Lampiran 12. Sertifikat Hewan Uji	77
Lampiran 13. Sertifikat Persetujuan Etik Hewan Uji	78
Lampiran 14. Hasil Uji Fitokimia	79
Lampiran 15. Dokumentasi Penelitian	80
Lampiran 16. Hasil Analisis Data	82

DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: <i>Analisis of Variance</i>
DMRT	: <i>Duncan Multiple Range Test</i>
ED ₅₀	: <i>Effective Dose 50</i>
EEDK	: Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh
LD ₅₀	: <i>Lethal Dose 50</i>
OECD	: <i>Organization for Economic Co-operation Development</i>
SD	: <i>Standar Deviation</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Masyarakat Indonesia telah lama mengenal dan menggunakan tumbuhan obat sebagai salah satu upaya dalam menanggulangi masalah kesehatan. Obat tradisional di Indonesia sangat besar peranannya dalam pelayanan kesehatan masyarakat di Indonesia, sehingga obat tradisional sangat berpotensi untuk dikembangkan (Notoatmodjo, 2007). Pemilihan obat tradisional dibanding obat sintetik karena beberapa alasan diantaranya, harga obat sintetik yang cukup mahal, keyakinan bahwa obat tradisional lebih aman dibanding obat sintetik, serta beberapa gagasan yang menyatakan sesuatu yang alami jauh lebih baik. Namun, obat tradisional yang berasal dari tanaman obat dikatakan alami namun belum tentu tanaman obat tersebut tidak memiliki efek berbahaya (*adverse effect*) (Bnouham *et al.*, 2006).

Salah satu tanaman yang memiliki khasiat sebagai obat adalah kirinyuh (*Chromolaena odorata*). Menurut Natural Resources Conservation sevice, USDA (2017), tanaman kirinyuh (*Chromolaena odorata*) termasuk kedalam suku Asteraceae dari kerajaan Plantae. Kirinyuh (*Chromolaena odorata*) dapat ditemukan sebagai tanaman gulma yang dapat tumbuh disekitar tanaman budidaya. Selain sebagai tanaman gulma, sebuah penelitian juga membuktikan bahwa tanaman kirinyuh (*Chromolaena odorata*) dapat berfungsi sebagai tanaman obat. Daun kirinyuh digunakan dalam pengobatan tradisional untuk pengobatan sakit pada tenggerokan, batuk, obat malaria, antimikroba, sakit

kepala, antidiare, astringent, antispasmodik, antihipertensi, antiinflamasi, dan diuretik (Vital and Rivera, 2009).

Berdasarkan penelitian Fitriani (2014) ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata*) setelah diteliti secara *in vitro* juga diketahui memiliki aktivitas antidiabetes dimana diketahui bahwa ekstrak etanol daun kirinyuh dosis 150 dan 300 dan 600 mg/kgBB bekerja efektif menurunkan kadar glukosa darah tikus dengan nilai ED₅₀ sebesar 568,39 mg/kgBB.

Senyawa flavonoid yang terkandung didalam daun kirinyuh memiliki sifat antioksidan yang berperan dalam penyembuhan penyakit degeneratif misalnya pada penyakit diabetes. Dalam mekanisme penyembuhan penyakit diabetes, senyawa flavonoid berperan secara signifikan dalam meningkatkan aktivitas enzim antioksidan dan mampu meregenerasi sel-sel J3-pankreas yang rusak sehingga defisiensi insulin pada keadaan diabetes dapat diatasi, serta flavonoid diduga juga dapat memperbaiki sensitifitas reseptor insulin. Sehingga adanya flavonoid dalam kirinyuh memberikan efek ganda yang menguntungkan pada keadaan diabetes melitus yaitu meregenerasi sel-sel J3-pankreas yang rusak dan memperbaiki sensitifitas reseptor insulin (Abdelmoaty *et al.*, 2010). Sifat antioksidan yang dimiliki tumbuhan kirinyuh dikarenakan senyawa kimia yang terkandung pada daunnya terutama flavon, flavonol, flavanon, kalkon, dan asam hidroksi benzoat (Alisi *et al.*, 2011).

Dengan melihat banyaknya manfaat tumbuhan kirinyuh (*Chromolaena odorata*) yang berpotensi sebagai calon obat baru maka harus dapat dipertanggungjawabkan keamanan penggunaan obat tersebut. Hal ini penting, karena pandangan masyarakat yang menyatakan bahwa penggunaan obat dari

tumbuhan tradisional adalah “aman” belum tentu benar, apalagi jika digunakan dalam jangka waktu yang lama. Dalam penggunaan waktu yang lama bisa saja terjadi gejala toksisitas.

Terdapat 3 faktor penting dalam pengembangan obat tradisional menjadi obat herbal terstandar hingga fitofarmaka dan agar dapat diterima di pelayanan kesehatan formal, yaitu *safety*, *efficacy*, and *quality* (WHO, 2003). Oleh karena itu, diperlukan penelitian tentang keamanan obat tradisional, penelitian keamanan tersebut meliputi uji toksisitas umum (akut dan subkronik) dan uji toksisitas khusus (teratogenik, mutagenik dan karsinogenik).

Uji toksisitas adalah salah satu uji preklinik yang merupakan tahapan pengembangan obat tradisional menjadi fitofarmaka. Uji toksisitas adalah suatu uji untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi dan untuk memperoleh data dosis respon yang khas dari sediaan uji. Uji toksisitas dilakukan untuk mengetahui efek toksik suatu zat pada organisme hidup dan sistem biologi lainnya. Data yang diperoleh digunakan untuk memberi informasi mengenai derajat bahaya sediaan uji bila terjadi pemaparan pada manusia, sehingga dapat ditentukan dosis penggunaannya demi keselamatan manusia (BPOM, 2014).

Berdasarkan penelitian Ogbonnia *et al.* (2010) uji toksisitas akut dari ekstrak hidroetanol daun kirinyuh sudah dilakukan dengan hasil LD50% sebesar 16,501 g/Kg BB dan termasuk dalam kategori “relative aman digunakan” dan uji subkronik dengan dosis 100, 250, dan 500 mg/kgBB didapatkan hasil ekstrak memiliki potensi hipolipidemik dan tidak menyebabkan efek toksik pada organ

hati dan ginjal. Selain dari uji toksisitas akut, uji lanjutan yang penting dilakukan dalam rangkainan uji preklinik adalah uji teratogenik.

Teratologi adalah studi tentang penyebab, mekanisme dan manifestasi embrionik yang cacat (abnormal). Zat kimia yang bersifat teratogen secara nyata dapat mempengaruhi perkembangan janin dan menimbulkan efek yang berubah-ubah, mulai *letalitas* sampai kelainan bentuk (malformasi) dan keterlambatan pertumbuhan. Prinsip teratologi adalah pemberian senyawa uji pada hewan percobaan pada masa kehamilan dan melihat pengaruhnya terhadap perkembangan fetus sehingga diketahui kemampuan atau potensi toksisitas senyawa terhadap sel janin yang sedang berkembang (Harbinson, 2001).

Keberhasilan pengobatan tradisional sebagai upaya pelayanan kesehatan masih perlu dibuktikan efektivitas dan diperhatikan efek sampingnya, khususnya jika pemanfaatannya digunakan oleh ibu hamil. Sebanyak 60% ibu hamil dan menyusui terbiasa menggunakan obat-obatan untuk menjaga kesehatan kandungan mereka. Ibu hamil biasa menggunakan obat pada trimester pertama kehamilan yakni pada masa organogenesis, sehingga resiko kelainan janin akibat senyawa obat menjadi lebih besar karena obat masuk ke dalam sirkulasi janin (Young, 2001). Hal ini perlu dipertimbangkan sebab kejadian mortalitas maupun morbiditasnya cukup tinggi dan efek pemberian obat terhadap fetus jauh melebihi risiko jangka pendek maupun jangka panjang terhadap ibu dan fetus (Purnamawati dan Ariawan, 2012).

Berdasarkan studi literatur senyawa-senyawa yang berpotensi sebagai agen teratogenik diantaranya saponin dan flavonoid. Dimana dibuktikan pada penelitian terhadap daun pugun tanoh (*Curanga fel-terrae* (Merr.) Lour. Yang

mengandung senyawa flavonoid dan saponin terbukti menyebabkan malformasi eksternal dan internal fetus hewan uji (Fawziah, 2018). Menurut Santoso (2006), flavonoid memiliki kemampuan menghambat kerja enzim DNA polymerase dan menginduksi mitosis sebelum replikasi DNA selesai, sehingga untai DNA yang tidak sempurna dapat menimbulkan kecacatan. Selain itu, menurut Widyastuti dkk. (2006), saponin dapat menahan siklus sel pada fase G1 sehingga tidak dapat berlanjut ke fase S, G2, dan fase M.

Berdasarkan uraian diatas maka perlu dilakukan pengujian toksisitas teratogenik ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata*) untuk mengetahui dan melihat kemungkinan adanya abnormalitas fetus yang terjadi karena pemberian zat selama masa perkembangan embrio; meliputi berat badan fetus, jumlah fetus hidup, jumlah fetus mati, jumlah implantasi, jumlah embrio yang diresorpsi, kelainan eksternal fetus, dan kelainan rangka fetus.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata*) menimbulkan efek teratogenik pada fetus mencit (*Mus musculus*) galur Sub Swiss Webster?
2. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata*) terhadap pertumbuhan dan perkembangan eksternal dan internal fetus mencit (*Mus musculus*) galur Sub Swiss Webster?
3. Berapakah dosis minimum ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata*) yang mampu memberikan efek teratogenik pada fetus mencit (*Mus musculus*) galur Sub Swiss Webster?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui efek teratogenik ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata*) menimbulkan efek teratogenik pada fetus mencit (*Mus musculus*) galur Sub Swiss Webster
2. Mengevaluasi pengaruh ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata*) terhadap pertumbuhan dan perkembangan eksternal dan internal fetus mencit (*Mus musculus*) galur Sub Swiss Webster
3. Mengetahui dosis minimum ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata*) pada fetus mencit (*Mus musculus*) galur Sub Swiss Webster

1.4 Manfaat penelitian

Manfaat penelitian ini adalah memberikan informasi tentang efek teratogenik penggunaan ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata*) pada ibu hamil sehingga masyarakat khusunya ibu hamil mengetahui keamanan penggunaannya pada masa-masa kehamilan

DAFTAR PUSTAKA

- Abdelmoaty M. A., Ibrahim M. A., Ahmed N. S., Abdelaziz M. A. 2010. Confirmatory studies on the antioxidant and antidiabetic effect of Quercetin in rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*
- Afrianti, R, R. Yenti, dan L. Afriani, 2010., *Studi pendahuluan ekstrak etanol daun kirinyuh terhadap penyembuhan luka*, LaporanPenelitian STIFI, Padang.
- Akbar, B. 2010, *Tumbuhan dengan kandungan senyawa aktif yang berpotensi sebagai bahan antifelititas*, Adabia Press, Jakarta, Indonesia.
- Akinpelu BA, Igbeneghu OA, Awotunde AI, Iwalewa EO & Oyedapo OO. 2014. Antioxidant and antibacterial activities of saponin fractions of *Erythrophleum suaveolens* (Guill and Perri) stem bark extract. *Science Research Essays* **18(9)**: 826-833
- Alisi, C.S., Ojiako, O. A., Osuagwu, C.G., Onyeze, G.O.C. 2011. Free RadicalScavenging and In-vitro AntioxidantEffects of ethanol Extract of theMedicinal Herb Chromolaena odorataLinn. *British Journal of Pharmaceuticalresearch* **1(4)**: 141-155.
- Ansel, H.C. 2008, *Pengantar bentuk sediaan farmasi*, Edisi ke-4, Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Badan Pengawasan Obat dan Makanan R.I. 2014, *Lampiran Peraturan Kepala Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor: 7 tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara In Vitro*, Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Beck, S.L. 1989, Prenatal ossification as an indicator of exposure to toxic agent, *Teratology*, **40(3)**: 365 – 374.
- Bnouham, *et al.* (2006), Toxic Effect of Some Medicinal Plant Used in MoroccanTraditional Medicine, *Biol. J. Moroccan*, **2(3)**, 21-30.
- Byers, S.L., Wiles, M.V., Dunn, S.L. & Taft, R.A. 2012, Mouse estrous cycle identification tools and image, *Plos One*, **7(4)**: 355 – 358.
- Campbell, N.A., Reece & Mitchell.2004, *Biology concept and connection*, 5th edition, Benjamin Cummings, San Fransisco, USA.
- Campbell, N.A., Reece, J.B., dan Nitchel, L.G. (2004). *Biologi: Edisi Kelima Jilid 3*. Erlangga, Jakarta.
- Cunningham, F.G., Leveno, K.J., Bloom, S.L. & Hauth, J.C. 2013, *Obstetri williams*, Penerbit Buku Kedokteran, EGC, Jakarta, Indonesia

- Ditjen POM Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2000, *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat*, Jakarta, Indonesia.
- Ernst, E.; Lindner, B.; Carsten, V. 2003. "Kombucha : A Systematic Review of the Clinical Evidence ". *Forch Komplementarmed Klass Naturheild/ Research in Complementary and Clasical Natural Medicine*; **10**: 85-87
- Faradisa, Maria. 2008, *Uji EfektivitasAntimikroba Senyawa Saponin Dari Batang Tanaman Belimbing Wuluh(Averrhoa Bilimbi Linn)*. Universitas Islam Negeri Malang, Malang.
- Federer, W. 2008, *Statistics and society data collection and interpretation*, 2nd edition, Marcell Dekker, New York, USA.
- Fitriani, Y. (2014), 'Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata*L) Dan Histopatologi Pankreas Terhadap Tikus Galur Wistar Yang Diinduksi Aloksan', Skripsi, S.Farm, Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.
- Gilbert, S.F. 2010, *Developmental biology*, 9th edition, Sunderland Sinauer Associates, New York, USA.
- Harbinson, R.D. (2001), *The Basic Scienceof Poison Cassaret and Doull's Toxicology.*, Macmillan Publishing Co. Inc, New York, Amerika Serikat.
- Harbinson, R.D. 2001, *The basic science of poison cassaret and doull's toxicology*, Macmillan Publishing Co Inc, New York, USA.
- Harborne, J.B. 1987, *Metode fitokimia penuntun cara modern menganalisis tumbuhan*, diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata dan Iwang Soediro, edisi ke-2, ITB, Bandung, Indonesia.
- Heinrich, M., Barners, J., Gibbons, S. & Williamso, E.M. 2004, *Fundamental of Pharmacognosy and Phytotherapi*, Hugary, Elsevier cit. Istiqomah, 2013, Perbandingan metode ekstraksi maserasi dan sokletasi terhadap kadar piperin buah cabe jawa (*Piperis retrofracti fructus*), Skripsi, S.farm, FKIK, UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta.
- Hutahean. 2002, *Prinsip-prinsip Uji Toksikologi Perkembangan*, USU Digital Library, Medan, Indonesia
- Ikewuchi, J.C., Ikewuchi, C.C. 2011.Anti-cholesterolemic Effect of AqueousExtract of the Leaves of Chromolaenaodorata (L) King and Robinson(Asteraceae): Potential for theReduction of Cardiovascular Risk.*ThePacific Journal of Science andTechnology***12(2)**:385-391.

- Inouye, M. 1976, Differential staining of cartilage and bone in fetal mouse skeleton by alcian blue and alizarin red s, *Congenital Anomalies J*, **16(3)**:171 – 173.
- Kimmel, C.B. 1995, Stages of embryonic development of the zebrafish. *Developmental Dynamics*, **203(1)**: 253 – 310.
- Kumalaningsih, S . 2006. Antioksidan Alami Penangkal Radikal Bebas, Sumber manfaat ,Cara penyediaan, dan Pengolahan. Surabaya : Trubus. Agrisarana.
- Langman, T.W. Sadler. 2009, *Embriologi Kedokteran* , EGC, Jakarta, Indonesia
- Lohmiller, J.J., dan Swing, S.P. (2006). *Reproduction and Breeding*. In: Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL (Ed.). The Laboratory Rat. 2nd. ed. New York, NY: Academic Press. Halaman 147-162
- Marusin, N., Almahdy, A., dan Fitri, H. (1998).*Uji Aktivitas Vitamin A Terhadap Efek Teratogen Warfarin Pada Fetus Mencit Putih*. Padang: Jurusan Biologi FMIPA dan Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang. Halaman 617-629.
- Menegola E, Broccia ML, Giavini G. 2001, Atlas Of Rat Fetal Skleton Double tained For Bone And Cartilago, *Teratology***64**: 125-133
- Mulyono, S. 2005,*Teknik Pembibitan Kambing dan Domba*, Penebar Swadaya, Jakarta.
- Munawwaroh, I. (2019), ‘Uji Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorataL*) Dengan Metode DPPH dan TBARS’, *Skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya
- Mutiatikum, D., Widowati, L., dan Isnawati, A. (1998).*Uji Toksisitas Dan Uji Teratogenik Infus Biji Pinang (Areca cathecu L.) Fase Implantasi Pada Tikus Galur Wistar*. Bogor: Puslitbang Farmasi, Badan Litbangkes, Depkes RI. Halaman 63-65.
- Natural Resources Conservation Service USDA. 2017. <https://plants.usda.gov/java/ClassificationServlet?source=display&classid=CHOD> Diakses pada 12 September 2019.
- Ngozi, Igboh M., Jude, Ikewuchi C. and Catherine, Ikewuchi C. 2009, Chemical Profile of Chromolaena odorata L.(King and Robinson) Leaves. *Pakistan Journal of Nutrition* 8.
- Nogrady, T. 1992, *Kimia medisinal pendekatan secara biokimia*, Penerbit ITB, Bandung, Indonesia

Notoatmodjo, S. 2007, *Promosi Kesehatan dan Ilmu Perilaku, Rineka Cipta*, Jakarta, Indonesia

OECD 236. 2013, Fish Embryo Acute Toxicity (FET) Test

OECD 414. 2018, Prenatal Developmental Toxicity Study

Ogbonnia, G.O Mbaka, E.N Anyika, O.M Osegbo, N.H Igbokwe, 2010. Evaluation of acute toxicity in mice and subchronic toxicity of hydroethanolic extract of *Chromolaena odorata* in rats. Agricultural and biology journal of north America, **1(5)**:859-865

Omokhua, A.G., Lyndy, J.M.G., Jeffrey, F.F., dan Johannes, V.S. (2015). *Chromolaena odorata (L)* R.M.King & H.Rob (Asteraceae) in Sub-Saharan Africa: A Synthesis and Review of its Medical Potential. *Journal of Ethnopharmacology*.

Partodihardjo, S. 1992. Ilmu Reproduksi Hewan. Cetakan ke-3 Penerbit MutiaraSumber Widia, Jakarta.

Peters, P.W.J. dan Beerkvens, J.M. (1996). General reproduction toxicology. In: Niensink, R.J.M., J.D.Vries, and M.A. Hollingger. *Toxicology: Principle and Application*. New York: CRC Press.

Poeloengan, M., Andriani, Susan, M. N., Komala, I., dan Hasnita M., 2007, *Uji Daya Antibakteri Ekstrak Etanol Kulit Batang Bungur (Largerstroemia speciosa Pers) Terhadap Staphylococcus aureus dan Escherichia coli Secara In vitro*. Seminar Nasional Teknologi Peternakan dan Veteriner, Hal: 776-782

Praviradiputra, Bambang R. 2007 kirinyuh (*chromolaena odorata (l) r.m. king dan h.robinson*): gulma padang rumput yang merugikan. *WARTAZOA* **17(1)**:4653

Price, S.A. & Wilson, L.M. 1984, *Clinical concepts of diseases processes*, McGraw-Hill Inc, New York, USA.

Price, S.A. & Wilson, L.M. 2005, *Konsep klinis proses-proses penyakit*, edisi ke-6, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.

Purnamawati Dew., dan Ariawan, I. (2012). *Konsumsi Jamu Ibu Hamil Sebagai Faktor Risiko Asfiksia Bayi Baru Lahir*. Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional. **6(6)**: 267–272

Puspitasari, D., Johanes D B., Gatot S. 2015, Kunyit (*Curcuma domestica Val.*) Sebagai Pewarna Alternatif Pewarnaan Tulang Embrio Ayam (*Gallus gallus*), *BioEdu Berkala Ilmiah Pendidikan Biologi*, **4(1)**:827-83.

- Ritter, E. J. (1977),*Altered Biosynthesis In: Handbook Of Teratology*. Edited By J.G. Wilson And F.C Fraster, Ienum Press, New York
- Robinson,T., 1995, Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi, Edisi VI, Hal 191-216, Diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata, ITB, Bandung.
- Rugh, R. 1967, *The mouse its reproduction and development*, Burger Publishing Company, Minneapolis, USA.
- Sangha GK, Sharma RK, Guraya SS. 2002, Biology of Corpus Luteum in Small Ruminants, Rumin, Res, **43**: 53-64
- Sangi, M., dkk.(2012), Uji Toksisitas dan Skrining Fitokimia Tepung Gabah Pelepah Aren, *Jurnal Ilmiah Sains*.**12(2)**: 127-134
- Santoso, H.B. 2006, ‘Pengaruh kafein terhadap penampilan reproduksi dan perkembangan skeleton fetus mencit (*Mus musculus L.*)’, *Tesis*, M.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Famasi, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta, Indonesia.
- Santoso, H.B. 2006, ‘Pengaruh kafein terhadap penampilan reproduksi dan perkembangan skeleton fetus mencit (*Mus musculus L.*)’, *Tesis*, M.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Famasi, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta, Indonesia
- Savira, I. P (2018), ‘Uji Efek Teratogenik Ekstrak Etanol Daun Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth.) Pada Fetus Mencit (*Mus musculus*) Galur Sub Swiss Webster’, *Skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.
- Scanlon Valerie C, Sanders Tina, 2007 ; Buku Ajar Anatomi Dan Fisiologi (Essentials of Anatomy and Physiology) ; Edisi III, cetakan pertama ;Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 301 – 306.
- Setyawati, I. & D.A. Yulihastuti. 2011, Penampilan reproduksi dan perkembangan skeleton fetus mencit setelah pemberian ekstrak buah nanas muda, *Jurnal Veteriner*, **12(3)**: 192 – 199.
- Sitasiwi, A.J., Isdadiyanto, S., Mardiati, S.M. (2017).The Estradiol 17- β Concentration in Mice afterTreated with Ethanolic Leaf Extract of *Azadirachta indica* (Neem).*AIP Conference Proceeding*. ISBN: 978-0-7354-1516-4.
- Sjahfirdi, L. 2013, Pemeriksaan Profil Hormon Estrogen Selama Siklus Estrus Tikus (*Rattus novergicus*) Betina Menggunakan Perangkat Inframerah. *Journal Kedokteran Hewan Vol. 7 No 1*: 31

- Sloane, E. 2004, *Anatomi dan fisiologi untuk pemula*, Penerbit Buku Kedokteran, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Suckow, MA., Weisbroth S.H., Franklin C.L. (2006),*The Laboratory Rat*, Elsevier Inc, California (US).
- Sumastuti, R. (2004). *Pengaruh Infus Daun Dan Buah Makuta Dewa Pada Rahim Marmot.Medika* **30** (1): 16-23.
- Tarter, R.E. 1985, *Alcohol and the brain chronic effects*, Plenum MediCal Book Co, New York, USA.
- Taylor, P. 1986, *Practical teratology*, Academic Press, Harcourt Brace Jovanovic Publishers, London, UK
- Tuchman, D. (1975). *Drug Effect on the Fetus*. New York: Adis Press. Halaman 79.
- Vital, P.G. and Rivera, W.I. 2009, Antimicrobacterial activity and citotoxicity of Chromolaena odorata (L) King and Robinson and Uncaria perrottetii (A. rich) Merr. Extracts, *Journal of Medicinal Plant Research*, **3**(7), pp. 511-518.
- Waynfirth, H.B. 1980, *Experimental and surgical technique in the rat*, Academic Press, London, UK.
- WHO. 2003, *Research guidelines for evaluation the safety and efficacy of herbal medicinal*, Manila, Philipina.
- Widiyani, T. (2006). Efek Antifertilitas dan Teratogenik Ekstrak Buah Mahkota Dewa Pada Tikus Putih.*Majalah Farmasi Indonesia*.**13**(2): 101-106.
- Wilson, J.G. and J. Warkany.(1993). *Teratology-Principles and Techniques*. Chicago and London: University of Chicago Press. Halaman.16-18.
- Yantrio A, Sugiyanto J, Aida Y. (2002). Efek Klorambusil terhadap Perkembangan Fetus Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Strain Sprague – Dowley. *Jurnal Biota* VII(3): 101-108.
- Young V.S. 2001, “Teratogenicity and Drugs in Breast Milk”. In: Koda Kimble, Anne, M; and Bing, M. 2001, *Applied Therapeutics: the Clinical Use of Drugs*. Lippincott William and Walkins.
- Zachariades, C., Day, M., Muniappan, R., Reddy, G.V.B., 2009. Chromolaena odorata(L.) King and Robinson (Asteraceae). In: Muniappan, R. (Ed.), Biological Control of Tropical Weeds using Arthropods. Cambridge University Press, Cambridge,pp. 130–162.